

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

124 001

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

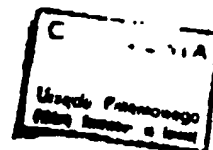
Zgłoszono: 25.01.80 (P. 221621)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 07.08.81

Opis patentowy opublikowano: 1.07.1985

Int. Cl.³ C07D 451/06



Twórcy wynalazku: Piotr Górecki, Mirosława Drożdżyńska, Maksymilian Ciesielski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Zielarskiego, Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania halogenków czwartorzędowych N-alkilo- lub N-aralkilopochodnych alkaloidów tropanowych i izochinolinowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania halogenków czwartorzędowych N-alkilo- lub N-aralkilowych pochodnych alkaloidów tropanowych i izochinolinowych przy pomocy alkilo- i aralkilohalogenków. Metoda ta dotyczy wyższych podstawników od C₃ do C_n.

Stan techniki. Dotychczasowe prace badawcze i wyniki w praktyce przemysłowej wskazują na duże trudności przy wprowadzaniu rodnika alkilo- lub aralkilowego o liczbie atomów węgla trzy i więcej do trzeciorzędowego azotu alkaloidów. Wynika to z małej szybkości reakcji alkilowania względnie aralkilowania oraz z reakcji ubocznej, w której powstaje z halogenku alkilowego lub aralkilowego, prawdopodobnie na drodze pirolizy względnie hydrolizy, wolny kwas halogenowodorowy, który reaguje z alkaloidem dając z nim odpowiedni halogenowodorek i wyłączając w ten sposób znaczną ilość alkaloidu z reakcji głównej.

Znany jest (Arzneimittel-Forschung 26, 960, 1976) sposób bezpośredniego alkilowania atropiny bromkiem izopropylu przy użyciu jako rozpuszczalnika acetonitrylu, toluenu względnie chloroformu. Otrzymuje się znany w lecznictwie bromek N-izopropylatropiniowy, z wydajnością zaledwie 5%.

Znany też jest (Arzneimittel-Forschung 26, 960, 1976) sposób, według którego w pierwszej kolejności wprowadza się do tropiny podstawnik alkilowy o wyższej liczbie atomów (np. izopropyl) otrzy-

2

mując N-izopropylonortropinę, z której z kolei na drodze syntezy uzyskuje się odpowiednią pochodną N-izopropylonortropiny a z niej przy pomocy niższego podstawnika jakim jest bromek metylu uzyskuje się dopiero bromek N-izopropylatropiniowy. Pomimo, że czwartorzędowanie bromkiem metylu przebiega z 83,3% wydajnością, prowadzenie kilkustopniowej syntezy, zwłaszcza przy posiadaniu naturalnej atropiny, obniża znacznie opłacalność tego sposobu.

Znana jest również z opisu patentowego PRL nr 64 757 metoda otrzymywania bromku N-butyloskopolaminowego przebiegająca z wydajnością 65% w nitrometanie wobec 50% nadmiaru czynnika alkilującego. Ługi powstające w tym procesie zawierają obok bromku N-butyloskopolaminowego w przeważającej części bromowodorek skopolaminy, co wymaga dodatkowego przerobienia ługów według opisu patentu dodatkowego nr 64 758.

Sposób prowadzenia reakcji N-alkilowania względnie N-aralkilowania przy 3-rzędowym azocie alkaloidów w obecności alkanicznych związków nieorganicznych lub organicznych wiążących powstający halogenowodor nie był znany i nie jest opisany w literaturze patentowej ani naukowo-technicznej.

Znane było jedynie stosowanie substancji wiążących halogenowodor lub inne kwasy w przypadku alkilowania grup posiadających atom wodoru, który tworzy w ramach głównej reakcji z halogen-

kiem środka alkilującego odpowiedni halogenowodorek lub inny kwas wymagający zobojętnienia (np. eterifikacja fenoli i alkoholi).

Istota wynalazku i skutki techniczne. Istota wynalazku polega na tym, że N-alkilowanie lub N-aralkilowanie alkaloidów prowadzi się halogenkami alkilowymi lub aralkilowymi w polarnych rozpuszczalnikach, korzystnie acetonitrylu, w obecności związków zdolnych do wiązania powstającego kwasu halogenowodorowego. Jako związki zdolne do wiązania kwasu halogenowodorowego stosuje się jeden lub kilka związków nieorganicznych i/lub organicznych z następujących grup chemicznych: tlenki metali alkalicznych, korzystnie węglany alkaliczne, sole metali ziem alkalicznych, związki organiczne zawierające azot alkilo- lub aralkilopodstawiony, korzystnie czwartorzędowe wodorotlenki amoniowe.

Wynalazek pozwala na wyłączenie z reakcji powstającego halogenowodoru przez wiązanie go z wymienionymi związkami, a tym samym nie dopuszcza do ubocznego powstawania halogenowodoru alkaloиду, co pozwala na uzyskanie jednorodnych produktów głównych oraz daje znaczne podniesienie wydajności reakcji N-alkilowania względnie N-aralkilowania. Poprawienie wydajności tego typu reakcji posiada szczególne znaczenie ze względu na szerokie zastosowanie w leczeniu otrzymanych tą drogą halogenków czwartorzędowych soli amoniowych licznych alkaloidów np. tropanowych, bisbenzylotrochinolinowych, benzofenantrydynowych i innych.

Przykład I. 25 g zasady atropiny rozpuszcza się w 430 cm³ bezwodnego acetonitrylu, dodaje 23,8 g bezwodnego K₂CO₃, 83 cm³ jodku izopropylu i ogrzewa przez 8—10 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po oziębieniu odsąca się nieorganiczny osad a przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości. Wytrącony osad odfiltruje się a przesącz ponownie zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 30 cm³ bezwodnego acetonu, powstały osad sący się, przemywa dwukrotnie małymi porcjami acetonu. Po wysuszeniu połączone osady jodku N-izopropylotropiniowego przekształcają się z metanolu lub etanolu. Temperatura topnienia 212—214°C. Wydajność 97,6%.

Przykład II. 20 g narkotyiny rozpuszcza się w 500 cm³ bezwodnego acetonu, dodaje 14,8 g wodorotlenku trójmetylofenyloamoniowego świeżo sporządzonego z odpowiedniego chlorku oraz 13,3 g bromku ksylilu i ogrzewa na łaźni wodnej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 8—10 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się powstały osad

bromku N-4-metylobenzylonarkotyiniowego, przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 25 cm³ bezwodnego acetonu, wytrącony osad sący się i przemywa dwukrotnie małymi porcjami acetonu. Po wysuszeniu połączone osady bromku N-4-metylobenzylonarkotyiniowego przekształcają się z rozcieńczonego metanolu lub etanolu. Temperatura topnienia 158—160°C. Wydajność 88,3%.

Przykład III. 2,9 g zasady kodeiny rozpuszcza się w 95 cm³ bezwodnego acetonitrylu, dodaje 0,58 g tlenku wapnia. Osobno rozpuszcza się 1,9 g α-bromoacetofenonu w 20 cm³ acetonitrylu. Po zlanie obu substratów mieszaniną reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny. Po oziębieniu odsąca się nieorganiczny osad a przesącz zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości. Wytrącony osad odfiltruje się a przesącz ponownie zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 6 cm³ bezwodnego acetonu, powstały osad sący się i przemywa małymi porcjami acetonu. Po wysuszeniu połączone osady bromku N-4-metylobenzylonarkotyiniowego przekształcają się z rozcieńczonego metanolu lub etanolu. Temperatura topnienia 170—172°C. Wydajność 82,3%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania halogenków czwartorzędowych N-alkilo- lub N-aralkilopochodnych alkaloidów tropanowych i izochinolinowych przez alkilowanie halogenkami alkilo- lub aralkilowymi w środowisku organicznego rozpuszczalnika polarnego, znamienny tym, że proces alkilowania lub aralkilowania prowadzi się w obecności jednego albo kilku związków nieorganicznych i/lub organicznych z następujących grup chemicznych: tlenki metali alkalicznych, sole metali alkalicznych, sole metali ziem alkalicznych, związki zawierające azot alkilo- albo aralkilopodstawiony.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako sole metali alkalicznych stosuje się węglany alkaliczne.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienny tym, że węglany alkaliczne stosuje się przy użyciu acetonitrylu jako organicznego rozpuszczalnika polarnego.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związki zawierające azot alkilo- lub aralkilopodstawiony stosuje się czwartorzędowe wodorotlenki amoniowe.

5. Sposób według zastrz. 4, znamienny tym, że czwartorzędowe wodorotlenki amoniowe stosuje się przy użyciu acetonitrylu jako organicznego rozpuszczalnika polarnego.

Abstract of the Polish patent No. PL 124 001

Described invention relates to the method for preparing quaternary halides of N-alkyl or N-aralkyl derivatives of tropanic and isoquinolytic alkaloids. Claimed method concerns higher substituents e.g. C₃-C_n.

The gist of the invention is as following: N-alkylation or N-aralkylation is performed with alkyl or aralkyl halides in presence of polar solvents, preferably acetonitrile (mentioned in claim 3), and additionally in presence of the compounds which are capable to bind hydrohalogenic acid, wherein these compounds are chosen from the group consisting of alkali metal oxides, preferably alkali carbonates (mentioned in claim 2), alkali metal salts, organic compounds with nitrogen substituted by alkyl or aralkyl, and preferably quaternary ammonium hydroxides (mentioned in claim 4). The most preferable embodiment of the invention is the use of quaternary ammonium hydroxides in presence of acetonitrile (claim 5).

Independent claim 1:

Method for preparing quaternary halides of N-alkyl or N-aralkyl derivatives of tropanic and isoquinolytic alkaloids by alkylation with alkyl or aralkyl halides in presence of polar organic solvent, characterized in that, the alkylation or aralkylation process is performed in presence of the inorganic and/or organic compound(s) chosen from the group consisting of: alkali metal oxides, alkali metal salts, alkaline earth metals salts, compounds with nitrogen substituted by alkyl or aralkyl.

BEST AVAILABLE COPY